

Requested Patent: WO9824801A1

Title: OXYIMINOPREGNANCARBOLACTONES ;

Abstracted Patent: US6177416 ;

Publication Date: 2001-01-23 ;

Inventor(s):

TACK JOHANNES-WILHELM (DE); LAURENT HENRY (DE);
ESPERLING PETER (DE); LIPP RALPH (DE) ;

Applicant(s): SCHERING AG (US) ;

Application Number: US19990308992 19991005 ;

Priority Number(s):

DE19961051000 19961201; WO1997EP06657 19971201 ;

IPC Classification: A61K31/585 ; A61K31/56 ; C07J21/00 ;

Equivalents: AU5485698, DE19651000, EP0944643 (WO9824801)

ABSTRACT:

3-Oxyiminopregnane-21-carbolactones of formula I, wherein R is as defined by the specification, their production and use as pharmaceutical agents are described

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07J 41/00, A61K 31/58</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/24801 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Juni 1998 (11.06.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06657 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. Dezember 1997 (01.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 51 000.7 1. Dezember 1996 (01.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAURENT, Henry [DE/DE]; Glambecker Weg 21, D-13467 Berlin (DE). LIPP, Ralph [DE/DE]; Holzungsweg 63, D-14169 Berlin (DE). ESPERLING, Peter [DE/DE]; Furkastrasse 15C, D-12107 Berlin (DE). TACK, Johannes-Wilhelm [DE/DE]; Tharsanderweg 42, D-13595 Berlin (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>
<p>(54) Title: OXYIMINOPREGNANCARBOLACTONE (54) Bezeichnung: OXYIMINOPREGNANCARBOLACTONE (57) Abstract Disclosed are 3-oxyiminopregnan-21-carbolactone, (E,Z) mixtures and isomerically pure (E) and (Z) compounds, the production and use thereof as medicaments. (57) Zusammenfassung 3-Oxyiminopregnan-21-carbolactone, (E,Z)-Gemische sowie isomerenreine (E)- und (Z)-Verbindungen, deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln werden beschrieben.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

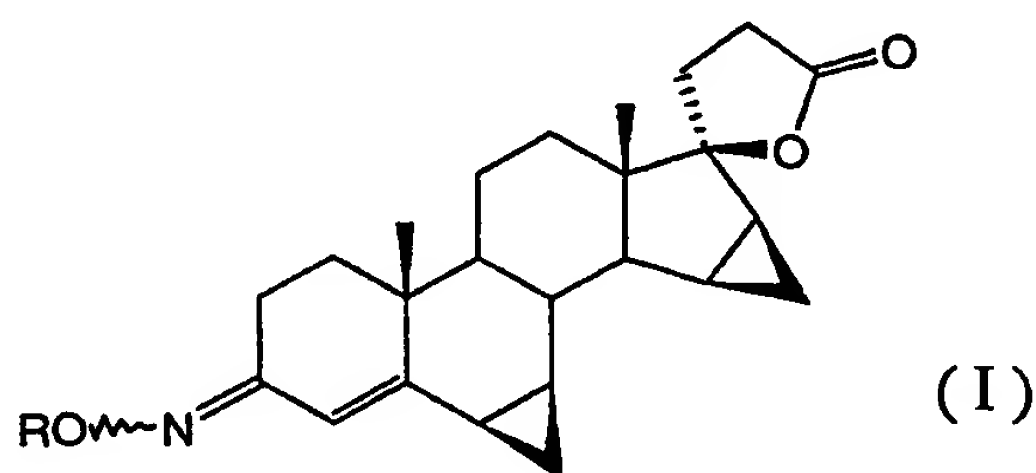
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidtschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Oxyiminopregnancarb lacton

Die Erfindung betrifft die neuen Oxyiminopregnancarb lactone der allgemeinen Formel I, ein Verfahren zu deren Herstellung, diese Oxyiminopregnancarb lactone enthaltende pharmazeutische Präparate sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Die Erfindung betrifft die (*E,Z*)-Gemische und die isomerenreinen (*E*)- und (*Z*)-Verbindungen der Formel I,



worin

R ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest mit 2 bis 10 C-Atomen bedeutet.

Als Acylrest R ist ein Rest C(O)R', worin R' ein gerad- oder verzweigt-kettiger oder cyclischer, gesättigter oder bis zu dreifach ungesättigter Kohlenwasserstoffrest, ein Alkylcycloalkyl- oder cycloalkenylrest, jeweils mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, oder ein Benzoylrest ist, geeignet.

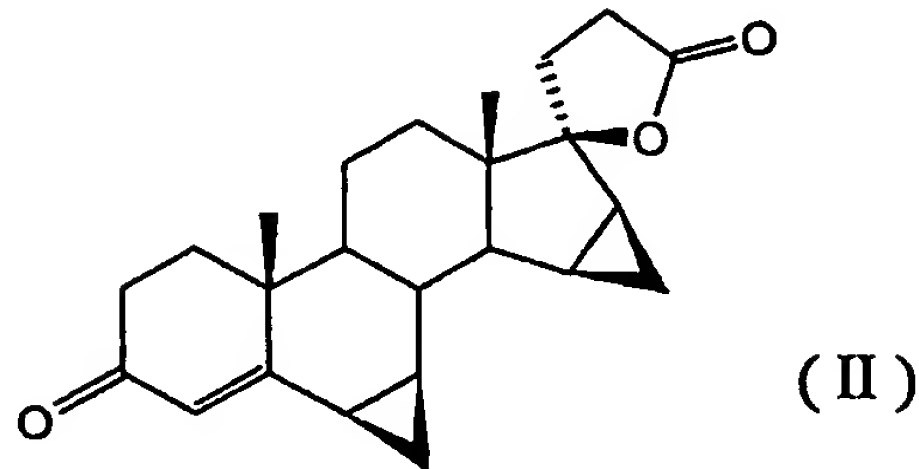
Bevorzugte Reste für R sind entweder das Wasserstoffatom oder ein linearer, gesättigter Alkanoylrest mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, d.h. R' ist eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl- oder Nonylgruppe.

Als ein verzweigt-kettiger, gesättigter Kohlenwasserstoffrest ist beispielsweise der *i*-Propyl- oder *t*-Butylrest zu nennen.

Als cyclischer Kohlenwasserstoffrest kommen in erster Linie der Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest in Frage.

Der Methylcyclopropyl-, Methylcyclohexyl- oder Methylcyclohexenylrest seien als Vertreter für einen Alkylcycloalkyl- bzw. cycloalkenylrest angeführt.

Die zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I analoge 3-Keto-Verbindung der Formel II (Drospirenon)



ist als Verbindung mit

- a) Antialdosteronwirkung (DE-A 26 52 761)
- b) Gestagenwirkung (DE-A 30 22 337) sowie
- c) starker antiandrogener Wirkung, und dies bei einer zur Kontrazeption ausreichenden Dosierung (DE-A 39 16 112)

beschrieben.

Drospirenon ist das erste synthetische Gestagen, das, wie das natürliche Progesteron, alle drei Partialwirkungen a), b) und c), und zwar in einem gemeinsamen Dosisbereich, aufweist, im Gegensatz zum Progesteron aber auch nach oraler Gabe in relevanter Menge bioverfügbar wird. Drospirenon kann daher entweder alleine oder bevorzugterweise in Kombinationspräparaten zusammen mit einem Estrogen Verwendung finden zur hormonalen Kontrazeption und/oder zur Hormonersatz-Therapie. Aufgrund der antimineralocorticoiden und antiandrogenen Partialwirkung sind diese Präparate auch für solche Anwenderinnen geeignet, für die hormonale Kombinationspräparate ansonsten kontraindiziert sind (DE-A 39 16 112).

Die benötigte tägliche Dosismenge Drospirenon zur Kontrazeption oder Hormonersatz-Therapie beträgt 1 bis 10 mg.

Seit einiger Zeit sind auch die transdermale Anwendung sowie die subcutane Applikation durch sogenannte Implants von hormonellen Wirkstoffen zur Hormonersatz-Therapie und neuerdings auch zur Kontrazeption von großem Interesse (Te-Yen Chien et al., "Transdermal Contraceptive Delivery Sytem: Preclinical Development and Clinical Assessment" in Drug Development and Industrial Pharmacy, 20(4), 633 - 664 (1994)).

Einer sinnvollen Verwendung des Drospirenonns über die zuletzt genannten Applikationsrouten stehen bisher dessen ungünstige physikochemische Substanzeigenschaften, wie z.B. geringe Löslichkeit in organischen Polymeren, entgegen.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht daher darin, Drospirenon in Derivate zu überführen, die deutlich verbesserte physikochemische Substanzeigenschaften aufweisen sollen, ohne daß das sehr günstige pharmakologische Profil wesentlich verändert wird.

Es wurde nunmehr gefunden, daß sich dies durch Überführung von Drospirenon in das 3-Oximderivat ($R = H$) bzw die entsprechenden O-Acylderivate ($R = \text{Acyl}$) der allgemeinen Formel I erreichen läßt. Überraschenderweise zeichnen sich die Derivate der allgemeinen Formel I durch eine mehrfach höhere Löslichkeit als Drospirenon in organischen Polymeren, die als Hauthaftkleber geeignet sind, wie z.B. Polyacrylate, Silikonkleber, Synthesekautschuk) aus. Erst diese stark erhöhte Löslichkeit gestattet bei der transdermalen Anwendung den Austritt der intakten Prodrugs der allgemeinen Formel I aus der Matrix in einer Menge, durch die sich ein ausreichender transdermaler Fluß der aktiven Verbindung (Drospirenon) oder auch deren Prodrug (Verbindung der allgemeinen Formel I) erzielen läßt. Dies ist wiederum Voraussetzung dafür, daß ein relevanter Wirkstoffspiegel im Serum überhaupt zustande kommt.

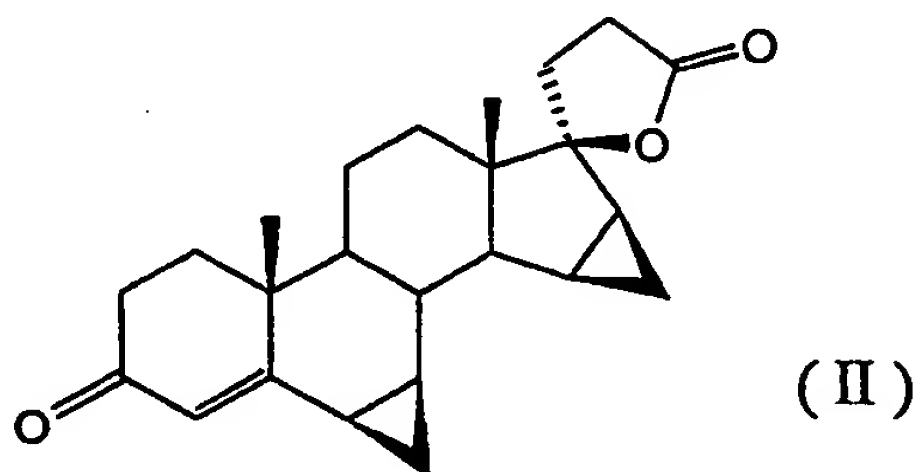
Die Verbindungen erlauben es also überhaupt erst, die kontrazeptive oder therapeutische Wirkung von Drospirenon nach transdermaler Applikation eines Prodrugs auszuschöpfen. Ebenso wie Drospirenon selbst können sie aber auch oral gegeben werden.

Kontrazeptiv wirksame 3-Oxime und O-Acylate sind in der 19-Nortestosteron-Reihe bereits beschrieben worden. Levonorgestrel-oxim-17-acetat ist seit einigen Jahren als Kombinationspräparat mit Ethinylestradiol auf dem OC-Markt (DE 16 18 752, DE 16 20 102, DE 26 33 210, US 3 780 073, US 4 027 019, alle Ortho Pharmaceutical Corp.).

Pharmakologisch aktive 3-Oxime und O-Acylate von Steroid-Spirolactonen sind bisher nicht beschrieben worden; lediglich 3-Hydroxyimino-5 β ,17 α -pregnan-21,17-carbolacton geht aus der DE 43 21 937 als Zwischenverbindung zur Herstellung der als zur Therapie der latenten und manifesten Herzinsuffizienz geeigneten entsprechenden 3-Aminoverbindung hervor.

Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel II (Drospirenon)



in die 3-Hydroxyiminoverbindungen überführt und gewünschtenfalls diese anschließend durch Veresterung mit einem Carbonsäureanhydrid $[(R'C(O))_2O]$ oder einem Säurehalogenid $R'C(O)X$ ($X = Cl, Br$; R' hat die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung) in Gegenwart einer Base zu den 3-Acyloxyiminoverbindungen umsetzt.

Das Oxim der allgemeinen Formel I (d.h. $R = H$) entsteht bei der Reaktion von Drospirenon mit Hydroxylamin-Hydrochlorid/Pyridin als (E,Z)-Gemisch mit einem (E,Z)-Verhältnis $\approx 4:1$.

Durch Umsetzung mit dem entsprechenden Säureanhydrid oder -halogenid in Gegenwart von Pyridin, gegebenenfalls unter Zusatz von Dimethylaminopyridin, überführt man das (E,Z)-Gemisch des Oxims in die Acyloxyimino-Verbindungen [d.h. $R = C(O)R'$] der allgemeinen Formel I.

Die in den Verbindungen der Formel I enthaltene $C=N$ -Doppelbindung gibt Anlaß zum Auftreten geometrischer Isomeren in Form von (E,Z)-Gemischen, die sich chromatographisch in die reinen (E)- und (Z)-Isomeren auftrennen lassen.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um äußerst wirksame Gestagene, die zur Erhaltung von Schwangerschaften bei transdermaler, parenteraler wie auch bei oraler Applikation geeignet sind. In Kombination mit einem Estrogen sind Kombinationspräparate erhältlich, die für die Kontrazeption und bei klimakterischen Beschwerden eingesetzt werden können.

Aufgrund ihrer hohen gestagenen Wirksamkeit können die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) beispielsweise allein oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Aber auch alle anderen heutzutage für Gestagene bekannten Verwendungsmöglichkeiten stehen den neuen

Verbindungen offen (siehe z.B. "Kontrazeption mit Hormonen", Hans-Dieter Taubert und Herbert Kuhl, Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, 1995).

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, der gewünschten Indikation sowie Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0.1–25 mg, bevorzugt 0.5–5 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in zwei oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann. Im Fall der Transdermalsysteme können auch bis zu 14 Tagesdosen in Folge von einem System abgegeben werden. Im Fall der Implantate, Intravaginalsysteme, wie z.B. einem Vaginalring und Intrauterinsysteme, wie z.B. Mirena, kann die Wirkstoffabgabe über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren erfolgen.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen appliziert. Die tägliche Dosis wird bei oraler Applikation vorzugsweise einmalig verabfolgt.

Als Estrogene kommen alle natürlichen und synthetischen, als estrogen wirksame bekannten Verbindungen in Frage.

Als natürliche Estrogene sind dies insbesondere Estradiol sowie auch dessen länger wirkende Ester wie das Valerat etc. oder Estriol.

Als synthetische Estrogene sind das Ethinylestradiol, 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol (WO 88/01275), 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 α ,17 β -triol (WO 91/08219) oder die 15,15-Dialkyl-Derivate des Estradiols, und hiervon insbesondere das 15,15-Dimethylestradiol, zu nennen. Als synthetisches Estrogen ist Ethinylestradiol bevorzugt.

Auch die kürzlich bekannt gewordenen Estratrien-3-amidosulfonate (WO 96/05216 und WO 96/05217), abgeleitet vom Estradiol oder Ethinylestradiol, die sich durch geringe hepatische Estrogenität auszeichnen, sind als Estrogene zur gemeinsamen Verwendung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet.

Schließlich seien noch die 14 α ,15 α -Methylensteroidoide aus der Estranreihe (US-Patent 4,231,946), insbesondere das 14 α ,15 α -Methylen-17 α -estradiol sowie die entsprechenden Ester-Derivate (WO 95/01988) erwähnt.

Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,05 mg Ethinylestradiol entspricht.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Präparaten zur Behandlung gynäkologischer Störungen und zur Substitutionstherapie eingesetzt werden.

Schließlich können die neuen Verbindungen auch als gestagene Komponente in den neuerdings bekannt gewordenen Zusammensetzungen für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sich durch die zusätzliche Verwendung eines kompetitiven Progesteronantagonisten auszeichnen, zum Einsatz kommen (H.B. Croxatto und A.M. Salvatierra in Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol. 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group - 1991, Seite 245).

Die Dosierung liegt im bereits angegebenen Bereich, die Formulierung kann wie bei konventionellen OC-Präparaten erfolgen. Die Applikation des zusätzlichen, kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei auch sequentiell vorgenommen werden.

Für die transdermale Anwendung sind insbesondere Transdermalsysteme nach dem Matrix- oder Membranprinzip sowie halbfeste und flüssige Zubereitungen wie Oleo- oder Hydrogele geeignet.

Zur Herstellung der Transdermalsysteme eignen sich Hauthaftklebstoffe wie z. B. Polyacrylate, Silikonkleber, synthetische Kautschuke wie Polyisobutylen sowie Folien wie z. B. Polyethylen, Polypropylen, Ethylenvinylacetat, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid, Polyester sowie abziehbare Schutzfolien aus z. B. Polyester oder Papier die ein- oder beidseitig silikonisiert oder fluorpolymerbeschichtet sind.

Zur Herstellung transdermalen Lösungen und Gele eignen sich Wasser und organische Lösungsmittel sowie deren Gemische. Gele können durch das Einarbeiten von entsprechenden Gelbildnern wie z. B. Siliziumdioxid, Traganth, Stärke und deren Derivaten, Cellulose und deren Derivaten oder Polyacrylsäure und deren Derivaten verdickt werden.

Die Formulierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem transdermalen System kann analog der in der WO 94/04157 beschriebenen Formulierung von 3-Ketodesogestrel vorgenommen werden.

Zur möglichen Ausgestaltung transdermalen Systeme, in die die Verbindungen der

allgemeinen Formel I eingearbeitet werden können, wird beispielsweise auf folgende grundlegenden Literaturstellen verwiesen: Barry, B.W., "Dermatological Formulations, Percutaneous Absorption"; Marcel Dekker, Inc., New York - Basel, 1983 sowie Chien, Y.W., "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker, Inc., New York - Basel, 1987.

Für die Herstellung von Implantaten oder arzneistoffbeladenen Intravaginal- (z.B. Vaginalringe) oder Intrauterinsystemen (z.B. Pessare, Spiralen) eignen sich verschiedene Polymere wie zum Beispiel Silikonpolymere, Ethylenvinylacetat, Polyethylen und Polypropylen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltende pharmazeutische Präparate werden nach üblichen Verfahren hergestellt, indem man den Wirkstoff mit geeigneten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen in die Form eines pharmazeutischen Präparates bringt, das für die enterale oder parenterale Applikation geeignet ist. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Die Applikation kann oral oder sublingual als Feststoff in Form von Kapseln oder Tabletten oder als Flüssigkeit in Form von Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen oder Emulsionen oder rektal in Form von Suppositorien oder in Form von gegebenenfalls auch subcutan, intramuskulär oder intravenös anwendbaren Injektionslösungen oder Implantaten oder topisch oder intrathekal oder transdermal oder mittels Intrauterinpessar erfolgen. Als Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind die dem Fachmann bekannten inerten organischen und anorganischen Trägermaterialien geeignet wie z. B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Silikonpolymere, Polyacrylate, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. Gegebenenfalls können darüber hinaus Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Emulgatoren oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten sein.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z. B. als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln, Implantate, Intravaginalsysteme, Intrauterinsysteme, Transdermalsysteme oder in flüssiger Form, z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

Als Trägersysteme können auch grenzflächennahe Hilfsstoffe wie Salze, Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide und deren Mischungen sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie z. B. Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1**3-Hydroxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton**

A. Eine Lösung von 10.0 g 3-Oxo-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 75 ml Pyridin wird mit 3.15 g Hydroxylammoniumchlorid versetzt und eine Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser eingerührt, der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdampft. Der kristalline Rückstand besteht aus 8.91 g (*E,Z*)-3-Hydroxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, mit einem (*E,Z*)-Verhältnis von 4:1, Schmelzpunkt 194 °C, $[\alpha]_D = 174^\circ$ (CHCl₃).

B. 2.0 g (*E,Z*)-3-Hydroxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton werden an einer Silicagel-Säule (Kromasil 100/10 μ m) mit einem Hexan-Ethylacetat-Gemisch (7:3) chromatographiert. Es werden 940 mg (*E*)-3-Hydroxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, Schmelzpunkt 244 °C, und 330 mg (*Z*)-3-Hydroxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, Schmelzpunkt 156 °C, eluiert.

Beispiel 2**3-Acetoxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton**

A. Eine Lösung von 3.0 g (*E,Z*)-3-Hydroxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, (*E,Z*)-Verhältnis 4:1, in 15 ml Pyridin wird mit 7.5 ml Acetanhydrid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser eingerührt, der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdampft. Als kristallinen Rückstand erhält man 3.21 g (*E,Z*)-3-Acetoxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, Schmelzpunkt 212 °C, $[\alpha]_D = -187^\circ$ (CHCl₃).

B. 960 mg (*E,Z*)-3-Acetoxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton werden an einer Silicagel-Säule (Kromasil 100/10 μ m) mit einem Hexan-Ethylacetat-Gemisch (7:3) chromatographiert. Es werden 531 mg (*E*)-3-Acetoxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, Schmelzpunkt 225 °C,

$[\alpha]_D = -195^\circ$ (CHCl_3), und 227 mg (Z)-3-Acetoxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, Schmelzpunkt 230 °C, $[\alpha]_D = -152^\circ$ (CHCl_3), eluiert.

Beispiel 3

3-Propionyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton

Eine Lösung von 6.0 g (E,Z)-3-Hydroxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, (E,Z)-Verhältnis = 4:1, in 30 ml Pyridin wird mit 15 ml Propionsäureanhydrid versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser gegossen und 2 Stunden gerührt, der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdampft. Als Rückstand erhält man 6.85 g kristallines (E,Z)-3-Propionyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, Schmelzpunkt 172 °C, $[\alpha]_D = -180^\circ$ (CHCl_3).

Beispiel 4

3-Butyryloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton

Eine Lösung von 6.0 g (E,Z)-3-Hydroxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, (E,Z)-Verhältnis 4:1, in 30 ml Pyridin wird mit 15 ml Buttersäureanhydrid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser gegossen, 3 Stunden gerührt und die sich abscheidende ölige Phase in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdampft. Als Rückstand erhält man 5.7 g kristallines (E,Z)-3-Butyryloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, Schmelzpunkt 142 °C, $[\alpha]_D = -179^\circ$ (CHCl_3).

Beispiel 5

3-Hexanoyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton

Eine Lösung von 4.4 g (E,Z)-3-Hydroxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton, (E,Z)-Verhältnis 4:1, in 30 ml Pyridin wird mit 15 ml Capronsäureanhydrid sowie 500 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt und zwei Stunden auf 60 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser gegossen, 15 Stunden gerührt und das

sich abscheidende ölige Produkt in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand von 6.13 g wird an einer Silicagel-Säule (Kromasil 100/10 μm) mit einem Hexan-Ethylacetat-Gemisch (7:3) chromatographiert. Man eluiert 5.6 g (*E,Z*)-3-Hexanoyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in Form eines schwach gelben Öls, $[\alpha]_D = -143^\circ$ (CHCl_3), sowie 1.32 g (*E*)-3-Hexanoyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton als Schaum, $[\alpha]_D = -171^\circ$ (CHCl_3), und 0.33 g (*Z*)-3-Hexanoyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-pregn-4-en-21,17-carbolacton als Schaum, $[\alpha]_D = -130^\circ$ (CHCl_3).

Beispiel 6

3-Nonanoyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton

Eine Lösung von 5.7 g (*E,Z*)-3-Hydroxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in 30 ml Pyridin wird mit 5 ml Nonansäureanhydrid versetzt und 30 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser eingerührt, nach 30 Minuten wird das ölige Produkt isoliert und in Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird an einer Silicagel-Säule mit einem Hexan-Ethylacetat-Gemisch (7:3) chromatographiert. Man eluiert 7.8 g (*E,Z*)-3-Nonanoyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton in Form eines schwach gelben Öls, $[\alpha]_D = -128^\circ$ (CHCl_3).

Beispiel 7

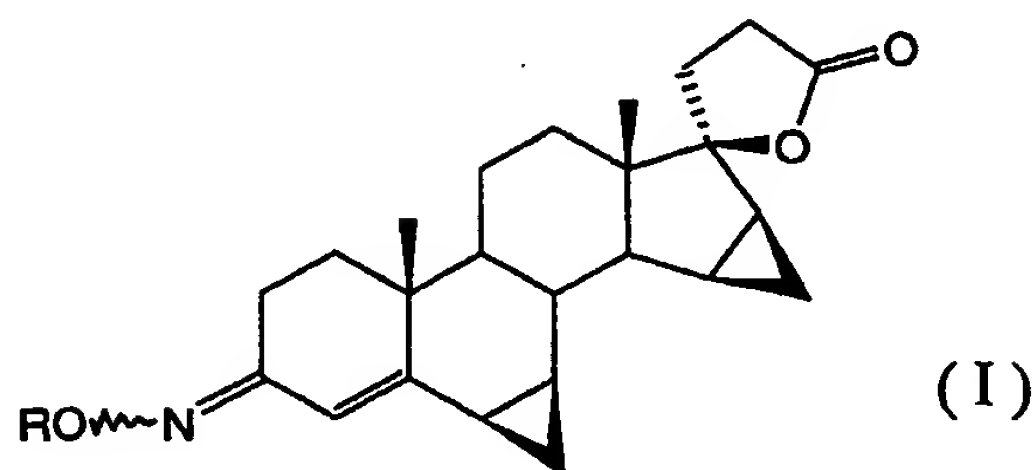
0.3 g der Verbindung aus Beispiel 1A. und 2,5 g einer 30%igen Lösung von Kollidon VA 64 in Isopropanol wurden in ein Becherglas eingewogen und 10 min gerührt sowie anschließend 30 min im Ultraschallbad beschallt. Es wurde mit 8,24 g Polyacrylatkleber Gelva 7881 (50%ige Kleberfeststofflösung in Ethylacetat, Solutia, Springfield, MA, USA) dazugewogen und mit Isopropanol zu 15 g aufgefüllt. Es wurde 20 min. ultrabeschallt und 1 h bei 50 °C gerührt. Die erhaltene Mischung wurde mit einer Rakel auf Release Liner (silikonisiertes PET, Bertek, St. Albans, VT, USA) aufgezogen, so daß ein Trockenbeschichtungsgewicht von 80 g/m² entsteht. Anschließend wurde 20 min. bei 70 °C getrocknet. Polyethylen-Backing-Folie (CoTran 9720, 3M, St. Paul, MN, USA) wurde auflaminiert und mittels einer runden Stanze Einzelpflaster von 20 cm² gestanzt.

Beispiel 8

wie Beispiel 7, aber mit 0,3 g der Verbindung aus Beispiel 2B.

Patentansprüche

1. (*E,Z*)-Gemische und isomerenreine (*E*)- und (*Z*)-Verbindungen der Formel I,



worin

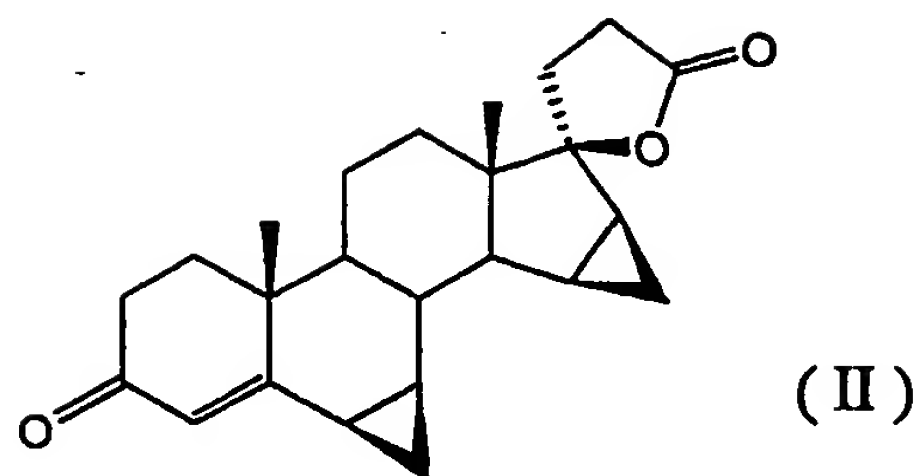
R ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest mit 2 bis 10 C-Atomen bedeutet.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R ein Wasserstoffatom ist.
3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R ein Rest C(O)R', worin R' ein gerad- oder verzweigt-kettiger oder cyclischer, gesättigter oder bis zu dreifach ungesättigter Kohlenwasserstoffrest, ein Alkylcycloalkyl- oder cycloalkenylrest, jeweils mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, oder ein Benzoylrest ist.
4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R' ein geradkettiger gesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen ist.
5. (*E,Z*)-3-Hydroxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
 (*E*)-3-Hydroxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
 (*Z*)-3-Hydroxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
 (*E,Z*)-3-Acetoxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
 (*E*)-3-Acetoxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
 (*Z*)-3-Acetoxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
 (*E,Z*)-3-Propionyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton

(E)-3-Propionyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
(Z)-3-Propionyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
(E,Z)-3-Butyryloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
(E)-3-Butyryloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
(Z)-3-Butyryloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
(E,Z)-3-Hexanoyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
(E)-3-Hexanoyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
(Z)-3-Hexanoyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
(E,Z)-3-Nonanoyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
(E)-3-Nonanoyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
(Z)-3-Nonanoyloxyimino-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylen-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton
nach Anspruch 1.

6. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmakologisch verträglichen Träger.
7. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Estrogenen, zur Herstellung eines Arzneimittels.
8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Endometriose, zur Behandlung gestagenabhängiger Tumore, zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms, zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung und zur Zyklusstabilisierung.
9. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Estrogenen, zur Herstellung pharmazeutischer Präparate zur Fertilitätskontrolle.
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel II

14



in die 3-Hydroxyiminoverbindungen überführt und gewünschtenfalls diese anschließend durch Veresterung mit einem Carbonsäureanhydrid $[(R'C(O))_2O]$ oder einem Säurehalogenid $R'C(O)X$ ($X = Cl, Br$; R' hat die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung) in Gegenwart einer Base zu den 3-Acyloxyiminoverbindungen umgesetzt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati. Application No

PCT/EP 97/06657

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07J41/00 A61K31/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 39 16 112 A (SCHERING AG) 22 November 1990 cited in the application see the whole document ---	1-10
Y	DE 30 22 337 A (SCHERING AG) 7 January 1982 cited in the application see the whole document ---	1-10
Y	DE 26 52 761 A (SCHERING AG) 18 May 1978 cited in the application see page 6, paragraph 2; example 9 ---	1-10
Y	EP 0 709 394 A (AKZO NOBEL NV) 1 May 1996 see examples 24,25 ---	1-10
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 April 1998

Date of mailing of the international search report

23/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No

PCT/EP 97/06657

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 099, no. 7, 15 August 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 054065, MORAVCSIK I ET AL: "Steroid oxime" XP002061595 see abstract & HU 23 286 0 (GYOGYSZERKUTATO INTEZET;HUNG.) 30 August 1982</p> <p>-----</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internatl. Application No

PCT/EP 97/06657

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3916112 A	22-11-90	AT 154881 T	15-07-97
		AU 642876 B	04-11-93
		AU 5509490 A	22-11-90
		CA 2016780 A	16-11-90
		CN 1047299 A,B	28-11-90
		DE 59010730 D	07-08-97
		EP 0398460 A	22-11-90
		HU 213408 B	30-06-97
		IL 94416 A	13-07-97
		JP 3095121 A	19-04-91
		PT 94038 A,B	08-01-91
		US 5569652 A	29-10-96
DE 3022337 A	07-01-82	DE 3051166 C	18-10-90
DE 2652761 A	18-05-78	AT 366391 B	13-04-82
		AT 356827 B	27-05-80
		AU 512611 B	16-10-80
		AU 3050977 A	17-05-79
		BE 860877 A	16-05-78
		CA 1092094 A	23-12-80
		CH 632774 A	29-10-82
		CH 631463 A	13-08-82
		CS 194823 B	31-12-79
		DD 132968 A	22-11-78
		DK 454278 A,B,	12-10-78
		DK 508077 A,B,	17-05-78
		FR 2370755 A	09-06-78
		GB 1550568 A	15-08-79
		JP 1393592 C	11-08-87
		JP 53063373 A	06-06-78
		JP 61056240 B	01-12-86
		JP 1621274 C	09-10-91
		JP 2042840 B	26-09-90
		JP 61218595 A	29-09-86
		LU 78514 A	20-03-78
		NL 7711946 A	18-05-78
		SE 436425 B	10-12-84
		SE 7712891 A	17-05-78
		US 4129564 A	12-12-78

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06657

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0709394 A	01-05-96	AU 3445795 A	09-05-96
		BR 9504576 A	20-05-97
		CA 2161490 A	28-04-96
		CN 1131158 A	18-09-96
		CZ 9502755 A	15-05-96
		FI 955108 A	28-04-96
		HU 73482 A	28-08-96
		JP 8225590 A	03-09-96
		NO 954293 A	29-04-96
		NZ 280325 A	24-03-97
		PL 311135 A	29-04-96
		SG 33569 A	18-10-96
		ZA 9508963 A	23-05-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06657

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07J41/00 A61K31/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 39 16 112 A (SCHERING AG) 22. November 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-10
Y	DE 30 22 337 A (SCHERING AG) 7. Januar 1982 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-10
Y	DE 26 52 761 A (SCHERING AG) 18. Mai 1978 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 6, Absatz 2; Beispiel 9 ---	1-10
Y	EP 0 709 394 A (AKZO NOBEL NV) 1. Mai 1996 siehe Beispiele 24, 25 ---	1-10
-/--		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. April 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/04/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. des Aktenzeichen

PCT/EP 97/06657

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 099, no. 7, 15. August 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 054065, MORAVCSIK I ET AL: "Steroid oxime" XP002061595 siehe Zusammenfassung & HU 23 286 0 (GYOGYSZERKUTATO INTEZET; HUNG.) 30. August 1982 -----</p>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internatic as Aktenzeichen

PCT/EP 97/06657

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3916112 A	22-11-90	AT 154881 T	15-07-97
		AU 642876 B	04-11-93
		AU 5509490 A	22-11-90
		CA 2016780 A	16-11-90
		CN 1047299 A,B	28-11-90
		DE 59010730 D	07-08-97
		EP 0398460 A	22-11-90
		HU 213408 B	30-06-97
		IL 94416 A	13-07-97
		JP 3095121 A	19-04-91
		PT 94038 A,B	08-01-91
		US 5569652 A	29-10-96
DE 3022337 A	07-01-82	DE 3051166 C	18-10-90
DE 2652761 A	18-05-78	AT 366391 B	13-04-82
		AT 356827 B	27-05-80
		AU 512611 B	16-10-80
		AU 3050977 A	17-05-79
		BE 860877 A	16-05-78
		CA 1092094 A	23-12-80
		CH 632774 A	29-10-82
		CH 631463 A	13-08-82
		CS 194823 B	31-12-79
		DD 132968 A	22-11-78
		DK 454278 A,B,	12-10-78
		DK 508077 A,B,	17-05-78
		FR 2370755 A	09-06-78
		GB 1550568 A	15-08-79
		JP 1393592 C	11-08-87
		JP 53063373 A	06-06-78
		JP 61056240 B	01-12-86
		JP 1621274 C	09-10-91
		JP 2042840 B	26-09-90
		JP 61218595 A	29-09-86
		LU 78514 A	20-03-78
		NL 7711946 A	18-05-78
		SE 436425 B	10-12-84
		SE 7712891 A	17-05-78
		US 4129564 A	12-12-78

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internatic s Aktenzeichen

PCT/EP 97/06657

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0709394 . A	01-05-96	AU 3445795 A	09-05-96
		BR 9504576 A	20-05-97
		CA 2161490 A	28-04-96
		CN 1131158 A	18-09-96
		CZ 9502755 A	15-05-96
		FI 955108 A	28-04-96
		HU 73482 A	28-08-96
		JP 8225590 A	03-09-96
		NO 954293 A	29-04-96
		NZ 280325 A	24-03-97
		PL 311135 A	29-04-96
		SG 33569 A	18-10-96
		ZA 9508963 A	23-05-96